

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平8-505786

(43) 公表日 平成8年(1996)6月25日

(51) Int.Cl.⁶

A 6 1 L 2/20

識別記号

庁内整理番号

F I

A 9271-4C

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 29 頁)

(21) 出願番号 特願平6-512394
(86) (22) 出願日 平成5年(1993)11月11日
(85) 翻訳文提出日 平成7年(1995)5月11日
(86) 国際出願番号 PCT/US93/10982
(87) 国際公開番号 WO94/11034
(87) 国際公開日 平成6年(1994)5月26日
(31) 優先権主張番号 973, 371
(32) 優先日 1992年11月12日
(33) 優先権主張国 米国 (US)
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), CA, JP

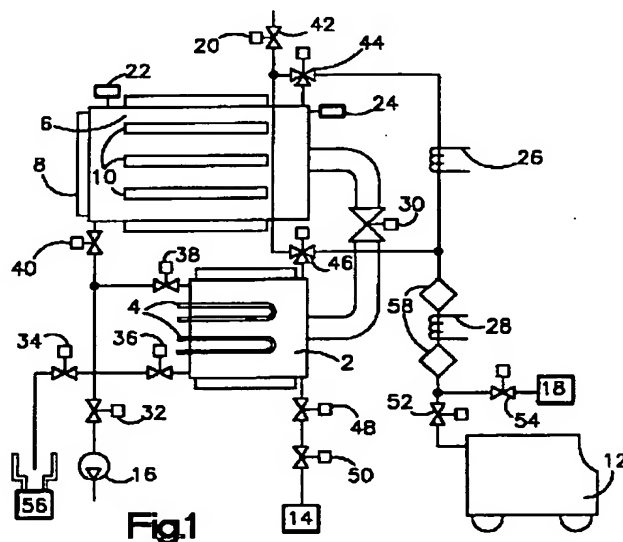
(71) 出願人 アメリカン ステリライザー カンパニー
アメリカ合衆国 ペンシルバニア 16514,
エリー, ビー. オー. ボックス 620 ウ
エスト 23アールディー ストリート
2424
(72) 発明者 チルダーズ, ロバート ダブリュー.
アメリカ合衆国 ノース カロライナ
27528, ガーナー, イーストン コート
102
(74) 代理人 弁理士 山本 秀策

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 凍結乾燥機の除染方法

(57) 【要約】

殺菌蒸気を用いて、低温および低圧レベルで、凍結乾燥器を除染、あるいは、殺菌する方法を開示している。



【特許請求の範囲】

1. 凍結乾燥器の除染方法であって、該凍結乾燥器が、液体が移動可能なように互いに、また、真空システムおよび、蒸気殺菌源に連結している、チャンバおよびコンデンサを有し、その方法は、

a) 該チャンバおよびコンデンサを十分に加温し、その温度を約40℃から約60℃の間にする工程と、

b) 温かい該チャンバおよびコンデンサを十分な時間、乾燥し、該チャンバおよびコンデンサから湿気を実質的に全部除去する工程と、

c) 該チャンバおよびコンデンサを十分な時間、冷却し、該チャンバおよびコンデンサの温度を約10℃と約40℃との間に低下させる工程と、

d) 該チャンバおよびコンデンサを大気圧以下の気圧で、約10℃と約40℃との間の温度で十分な時間、殺菌蒸気に曝し、所定の除染レベルを成し遂げる工程と、

を包含する除染方法。

2. 前記殺菌蒸気が、過酸化水素気を含む、請求項1に記載の方法。

3. 前記殺菌蒸気が、過酸化水素気と水蒸気とを含む、請求項1に記載の方法。

4. 前記所定の除染レベルが、殺菌である、請求項1に記載の方法。

5. 前記チャンバおよびコンデンサの加温が、さらに、該チャンバおよびコンデンサの床の加熱を包含する、請求項1に記載の方法。

6. 前記チャンバが、棚を有し、前記チャンバおよびコンデンサの加温は、さらに、該チャンバの棚の加熱を包含する、
請求項5に記載の方法。

7. 前記チャンバおよびコンデンサの加温が、さらに、該チャンバおよびコンデンサの上部と側部の加熱を包含する、請求項6に記載の方法。

8. 前記チャンバおよびコンデンサの外部に殺菌蒸気を発生させる工程をさらに包含する、請求項1に記載の方法。

9. 前記チャンバ内に殺菌蒸気を発生させる工程をさらに包含する、請求項1

に記載の方法。

10. 前記チャンバ内に移動可能な棚を設ける工程と、

該チャンバの外部の密閉容器に棚移動手段を設置する工程と、

該外部密閉容器を殺菌蒸気に曝す工程とをさらに包含する、請求項1に記載の方法。

11. 前記チャンバおよびコンデンサの殺菌蒸気への暴露工程が、該チャンバおよびコンデンサ内の温度を約10℃と約40℃との間に設定された温度の前後約3度以内に維持することをさらに包含する、請求項1に記載の方法。

12. 前記チャンバおよびコンデンサの加温工程が、約50℃まで温度を上昇させることを包含する、請求項1に記載の方法。

13. 前記コンデンサを、前記チャンバから分離し、該コンデンサを除霜し、該コンデンサと液体が移動可能なように連結されている排水ラインを通して該コンデンサの水を排水し、その後、該チャンバを前記殺菌蒸気に曝すという工程をさらに包含する、請求項1に記載の方法。

14. 前記チャンバに水を噴射し、該チャンバと液体が移動可能なように連結された排水ラインを通して、該チャンバの水を排水し、その後、温かい該チャンバおよびコンデンサを乾燥させる工程をさらに包含する、請求項13に記載の方法。

15. 前記コンデンサ除霜の工程が、十分な時間、該コンデンサを連続的に水で充満し、該コンデンサ内の氷を実質的に全部溶解させる工程をさらに包含する、請求項13に記載の方法。

16. 前記コンデンサの除霜工程は、該コンデンサに水を送り、制御しながら、蒸気を送り、該コンデンサの水の温度を上昇、保持し、該コンデンサ内の氷を実質的に全部溶解させる工程をさらに包含する、請求項13に記載の方法。

17. 液体排水管と前記凍結乾燥器の前記チャンバおよびコンデンサを連結する工程をさらに包含する、請求項1に記載の方法。

18. 前記方法が、前記チャンバおよびコンデンサの冷却工程以前に、該チャ

ンバおよびコンデンサへの前記排水ラインを真空排気する工程をさらに包含する、請求項17に記載の方法。

19. 工程(b)の間、前記チャンバおよびコンデンサを加熱する工程をさらに包含する、請求項1に記載の方法。

20. 前記チャンバおよびコンデンサが、工程(b)の間、約40℃から約60℃の間の温度にまで加熱される、請求項

19に記載の方法。

21. 工程(d)の後に、前記チャンバおよびコンデンサの通気工程をさらに包含する、請求項1に記載の方法。

22. 通気が、真空排気工程と通気工程が交互に繰り返されることを含む、請求項21に記載の方法。

23. 通気が、エネルギーを前記チャンバに導入して、前記殺菌剤残留物の分解を促進することを含む、請求項21に記載の方法。

24. 殺菌蒸気への暴露の間、前記チャンバの気圧が、約5トルから、約200トルの間である、請求項1に記載の方法。

25. エネルギーの前記チャンバへの導入が、熱、紫外線、マイクロ波、超音波、無線周波数、および、電離放射線、あるいは、その組み合わせの使用によって行われる、請求項21に記載の方法。

26. それぞれアクセス可能な内部を持つチャンバとコンデンサとを有する凍結乾燥器の除染装置であり、液体が移動できるように互いに、ならびに、真空システム、および、蒸

気殺菌剤源に連結されており、

a) 該チャンバおよびコンデンサを十分な時間加温して、約40℃から約60℃の間の温度にまで、上昇させる加熱手段と；

b) 十分な時間、該チャンバおよびコンデンサを乾燥させ、該チャンバおよびコンデンサから、湿気を実質的に全部除去するための、該加温手段に連結された乾燥手段と；

c) 十分な時間、該チャンバおよびコンデンサを冷却し、該チャンバおよびコンデンサの温度を約 10℃ から約 40℃ の間に、低下させるための、該加温手段と乾燥手段とに連結された冷却手段と；

d) 大気圧以下で、約 10℃ から約 40℃ の間の温度で、十分な時間、該チャンバの内部および該コンデンサの内部へ、殺菌蒸気を送り、所定の除染レベルを成し遂げる、連結手段と、

を有する装置。

27. 前記殺菌蒸気が、過酸化水素気および水蒸気を含む、請求項 26 に記載の装置。

29. 前記殺菌蒸気を運ぶ連結手段が、前記チャンバおよび前記コンデンサの外部にある、請求項 26 に記載の装置。

30. 前記殺菌蒸気を運ぶ連結手段が、前記チャンバおよ

び前記コンデンサの内部にある、請求項 26 に記載の装置。

31. 前記コンデンサを前記チャンバと分離し、該コンデンサを除霜し、該コンデンサを、該コンデンサと液体が移動できるように連結された排水ラインを通して排水し、その後、該チャンバを前記殺菌蒸気に曝すための手段をさらに有する、請求項 26 の装置。

32. 前記チャンバに水を噴射し、該チャンバを、該チャンバと液体が移動できるように連結された排水ラインを通して、排水し、その後、温かい該チャンバおよびコンデンサを乾燥するための手段をさらに有する、請求項 31 に記載の装置。

33. 十分な時間、連続的に、前記コンデンサを水で充満させることによって、該コンデンサを除霜し、該コンデンサ内の氷を実質的に全部溶解するための手段をさらに有する、請求項 31 に記載の装置。

【発明の詳細な説明】

凍結乾燥器の除染方法

産業上の利用分野

本発明は、凍結乾燥器の除染方法に関する。特に、本発明は、殺菌蒸気で凍結乾燥器を殺菌する方法に関する。

発明の背景

従来より、薬品およびその他の産業で使われている凍結乾燥器には、凍結乾燥器チャンバ、凍結乾燥すべき製品を置くためのチャンバ内の棚、冷凍機コイルのあるコンデンサ、真空システム、冷凍乾燥器の構成要素を接続するためのパイプが含まれている。一般的には、凍結乾燥器の棚は、その棚を通して循環する伝熱液や、熱交換器などの加熱、および、冷却手段で、乾燥凍結サイクルの間、加熱されたり、冷却されたりする。

典型的には、凍結乾燥すべき製品は、蓋がゆるくしまった容器に入っており、それから、その容器は、凍結乾燥器の棚に置かれる。チャンバの扉を閉めた後、棚は約 -40°C まで冷却して、製品を凍結させる。サーモカップル、あるいは、その他の温度測定子が、その製品が凍結し、適当な温度になった時、それを示す。凍結乾燥器チャンバとコンデンサは、それから、コンデンサの上部、側部、あるいは、後部の開口部から真空排気し、およそ水銀 200 ミクロン（ 1 トル＝水銀 1000 ミクロン＝水銀 1mm ）の高い真空にし、コンデンサのコイルは、約 -40°C まで冷却される。製品からの湿気が昇華するにしたがって、製品はさらに冷却される。その棚は加温され、冷凍製品を所望の温度に保持する。

製品からの気化した水分は、ゆるく蓋のしまった容器から出て、気体という形態で、チャンバにある容器からコンデンサへ吸入される。コンデンサで、その蒸気は凝縮し、それから、コンデンサコイルで凍結する。

この工程は、周知の手段によって決められたように、製品が十分に凍結乾燥されるまで、継続される。チャンバは、大気圧にまで通風され、（もし、望ましいなら、）容器に蓋をし、チャンバの扉を開け、凍結乾燥された製品を取り出す。

従来より、コンデンサは、次の凍結乾燥サイクルの前に、水か蒸気を用いて除

霜される。水、あるいは、蒸気を、コンデンサの中に、流入するか、あるいは、充滿させてもよい。チャンバは、普通、この工程の間、大きなちょう形弁、あるいは、きのこ弁によって、コンデンサと分離されている。コンデンサは除霜の終了時に、排水される。通常、チャンバは、手動で、あるいは、自動のどちらかで、それぞれの作業のあいだに、その場で清掃 (C.I.P.) され、前回の作業の残留物を除去する。

除染と殺菌は、現在、ホルムアルデヒド気、エチレンオキシドガス、過酢酸、液体過酸化水素、あるいは、蒸気で行われている。それらの方法のいずれにも深刻な欠点がある。本

発明の目的のために、除菌という語はバイオバードンにおいて3ログ（あるいは、それ以上）の減少を意味し、殺菌は、6ログ（あるいは、それ以上）のバイオバードンの減少を意味する。

ホルムアルデヒド気、エチレンオキシドガスを用いる方法は、通常、15プサイグ (p s i g) より低い気圧で、華氏140度より低い温度で行われるが、それらの殺菌剤は、発ガン性があると考えられており、オペレーターに有害である可能性があるので望ましくない。残留物除去もまた、問題である。アンモニアは、ホルムアルデヒドガスを中和するために用いられるが、白い粉を凍結乾燥器中に撒き散らし、それを、殺菌の効果を損なわずに、除去することは難しい。

エチレンオキシド気は、長時間の通気（すなわち、8時間以上）の間に、除去され、触媒化されうる。しかし、除染／殺菌工程の間、存在している、様々な空気／エチレンオキシド混合物は、爆発の可能性がある。したがって、エチレンオキシドは通常、フロン12と混合されているが、この物質は、オゾン層を破壊するため、多くの費用をかけて回収しなければならない。

過酢酸と液体過酸化水素を、手動で、あるいは、自動で凍結乾燥器の内部全体に、噴射しても構わない。しかし、この方法は、コンデンサや、凍結乾燥器ユニットの「デッドレッグ」（行き止まりのパイプ、あるいは、管腔）のような届かない部分には、効果的ではない。凍結乾燥器中に液体を完全

に充填させるという方法も、また、エアーポケットがあるために、同様の多数の届かない部分にまで、液体を貫流させることは不可能なので、効果的ではない。

最適な方法として、蒸気がある。しかし、蒸気殺菌は非常な高温、高圧で行われる。そのため、この方法では、凍結乾燥器チャンバ、コンデンサ、関連のパイプが、高温、高圧に曝されることになる。蒸気殺菌で、高温、同時に、高圧（たとえば、華氏250度で、15プサイグ）であったものを、高い真空排気を行いながら、凍結乾燥（華氏-40度で、およそ、絶対単位Hg200ミクロン）に変えれば、凍結乾燥器システムの信頼性が損なわれる。

さらに、この必要とされる温度／気圧条件を満たさない現存の凍結乾燥器は、蒸気除染／殺菌用に改装することができない。

低温度で、しかも大気圧以下で、凍結乾燥器を、除染、あるいは除菌できる方法が必要である。さらに、現存の凍結乾燥器に経済的に改装できる凍結乾燥器の除染、あるいは除菌方法の必要性がある。また、環境に害のある有害な分解物を含有する有害な殺菌剤、あるいは、化学物質を用いない、凍結乾燥器の除染、あるいは除菌方法が必要である。

発明の要旨

従って、本発明の主な目的は、有害な分解物を含有する、有害な殺菌剤、あるいは、化学物質を用いないで、低温度、低圧で、凍結乾燥器を効果的に除染、好ましくは、殺菌する

方法を、提供することである。

本発明のさらなる目的と利点は、以下に説明するものもあるし、その説明より、明らかであるものもあり、あるいは、本発明を実施することにより、明らかになり得るものもある。本発明の目的と利点は、特に、添付の請求項に、指摘されている手段、および、組み合わせによって実現され、得られうる。

それらの目的を達成するため、および、本発明の目的にそって、本発明では、凍結乾燥サイクルが終了時での、殺菌蒸気を用いて、凍結乾燥システムの除菌、好ましくは、殺菌の方法を提供し、その方法において、凍結乾燥器は、凍結乾燥器チャンバ、およびコンデンサを含み、両者は、液体が移動可能なように、連結

されており、また、殺菌蒸気源とも、連結している。実際の除染／除菌は、凍結乾燥器の構成要素を高く真空排気し、それから、気体の除菌剤を流入し、凍結乾燥器構成要素の内部表面を、所定の除染レベルに達するのに十分な時間、その蒸気に曝すことによって行う。

この方法は、凍結乾燥器チャンバ、および、コンデンサを、約40℃から約60℃の間の温度になるまで、十分な時間、加温し、その加温されたチャンバとコンデンサを、チャンバとコンデンサから実質的にすべての湿気が除去されるまで、十分な時間、乾燥し、約10℃から約40℃の間の温度になるまで、十分な時間、チャンバとコンデンサを冷却し、10℃から約40℃の間の温度で、および、大気圧以下の状態で、

所定の除染レベルに達するのに十分な時間、チャンバとコンデンサを殺菌蒸気に曝すという工程を含んでいる。

殺菌蒸気は、過酸化水素気を含んでいることが好ましく、さらに、過酸化水素気と水蒸気からなっていれば、なお好ましい。

暴露工程において、チャンバとコンデンサ内の温度分布は、約10℃から約40℃、好ましくは、30℃の公称温度の前後約3度以内に維持しておくのが好ましい。圧力は、200ミクロンから約200トルの範囲が好ましい。

チャンバとコンデンサを加温する工程に、チャンバとコンデンサの床を加熱することを含むことが好ましく、また、コンデンサの壁と同様、チャンバの棚、および、壁を加熱するのが、なお好ましい。

また、この方法に、乾燥工程に先立ち、コンデンサをチャンバから分離し、コンデンサを除霜し、排水する工程を含んでもよい。さらに、この方法に、乾燥工程に先立ち、水でチャンバをすすぎ、チャンバと液体が移動可能なように連結された排水ラインを通して排水する工程を含めてもよい。

また、この方法に、除染後、チャンバを通気し、チャンバとコンデンサから、実質的にすべての殺菌剤を除去する工程を含めても構わない。

好適な実施態様の詳細な説明

本発明は、低温、すなわち、約摂氏60度未満で、低圧、

すなわち大気圧以下で殺菌蒸気を用いて、凍結乾燥器を除染、および／あるいは除菌する方法を提供する。この凍結乾燥器は高温、高圧、あるいは、極端な気圧／温度変化に耐性を有する必要がないので、生産コストは削減される。更に、この方法によれば、高圧、高温用に定格されていない現存の凍結乾燥器に改装することができ、最終消費者に対しコスト節約となる。

殺菌蒸気は、過酸化水素気を含んでいることが好ましく、さらに、過酸化水素気と水蒸気からなっていれば、なお好ましい。この方法で採用された気圧、温度、および湿度条件で、所望のレベルの除染ができるなら、他のどんな殺菌蒸気でも使用可能である。この方法を実施することによって、達成される除染レベルは、殺菌であることが好ましい。殺菌蒸気は、オペレーター、又は、環境に害のない、あるいは、無害物質に簡単に分解するものが好ましい。たとえば、過酸化水素は、水蒸気と酸素に分解し、環境へと放たれる。

図面の簡単な説明

本発明は、図面を参照することによって、最もよく理解される。

図1は、本発明の方法を実施するためのシステムの実施態様の一例の模式図である。

図2は、図1で示されたシステムに使われる加熱／冷却装置と関連ポンプを表した模式図である。

図3は、本発明の方法を実施するのに使われる択一的加熱

／冷却システムの模式図である。

図4は、システムに漏れがあるかどうかの検査に使われる自動完全性試験の模式図である。

図5は、チャンバの外部の手段による、チャンバの棚の昇降メカニズムを示す模式図である。

図面の詳細な説明

図1、2、4、5

まず、図1と2を参照しながら、本発明を説明する。図1と2は、凍結乾燥サイクルの終了時、コンデンサは氷が装填され、凍結乾燥器全体が冷たい時に、

気体相の過酸化水素を使って行う、本発明の好適な実施態様を実施するためのシステムの構成要素を示している。典型的に、凍結乾燥サイクルの終了時に、コンデンサコイルは氷で覆われ、チャンバの棚、および、製品は、約20℃である。R.F.ライアン (R.F. Ryan) 著「凍結乾燥サイクルの操作管理と最適化と装置」 (Operational Control and Optimization of Lyophilization Cycles and Equipment) の図2と3に、二タイプの凍結乾燥サイクルの温度特徴について記載している。それらふたつの典型的なサイクルの最終的なチャンバ気圧は、80ミクロンと150ミクロンである。それらの気圧では、水は、固体(冷凍)状態なら、それぞれ、-42℃と-37℃未満に冷却される必要がある。

図1で示されたように、そのシステムは、コンデンサ2、

コンデンサ2を冷却するための冷凍機コイル4、点検口8および棚10を有するチャンバ6、過酸化水素気源、あるいは、発生器12を備えている。コンデンサ2およびチャンバ6は互いに、また、発生器12と、適切な導管を介して、また、排水口56とは、排水ラインを介して、液体が移動可能なように連結されている。また、そのシステムは、蒸気供給源14、真空ポンプ16、通気ガス源18、水供給源20、圧力変換器22および24、加熱器26および28、主弁30、弁32、34、36、38、40、42、44、46、48、50、52、および54、空気濾過器58を備えている。

図2は本発明の工程を行っている間、チャンバおよびコンデンサを加熱したり、冷却したり、温度を制御するために、チャンバおよびコンデンサに伝熱液を循環させるための付加的な構成要素を示している。特に、さらに、図2は、熱交換器60、冷たい「シンク」62、熱源64、ポンプ66、68、70、72、74、76、78、80、82、84、および86、ならびに弁88、90、92、および94を示しており、それらは、図2で示されているように、適当な導管を介してシステムの中で液体が移動可能なように接続されている。

伝熱液は、過酸化水素気と高い融和性を有するのが好ましい。そうすれば、もし、通気の前に、万一漏れが起こって、過酸化水素を含んでいる真空排気されたチャンバの中に液が噴射されても、火事、または、爆発の危険性が避けられる。

伝熱液は、蒸気殺菌に必要な高温条件を考慮する必要はない。

本発明の工程中、伝熱液は、チャンバおよびコンデンサの床を循環して、温度を制御するのが好ましい。また、棚10および冷凍機コイル4も、伝熱液を循環させることにより、温度を制御されることが、さらに好ましい。本発明の方法では、他の加熱／冷却手段によって、（棚を含む）チャンバおよびコンデンサの温度を制御することができると考えられている。また、チャンバ扉を含んだ側壁、コンデンサおよびチャンバの上部の温度も制御され得る。

発生器12と、チャンバ6とコンデンサ2とを接続している殺菌剤供給ラインは、絶縁されており、過酸化水素気供給ラインで凝縮して、チャンバ6およびコンデンサ2に達しないことがないような、高温にまで、加熱器28、26で制御可能に加熱される。供給ラインを加熱する際、過度の温度は避けるべきである。殺菌剤供給ラインは、約50℃に制御可能に加熱されていることが好ましい。

コンデンサ2は、主弁30を閉めることによって、チャンバ6と分離され、それから、除霜される。図1および図2において、これは、弁46を通して、好ましくは約50℃で、コンデンサ2の水が実質的に全部解けるのに十分な時間、コンデンサ2に水を充満させることにより達成される。はやく溶解させるために、除霜の工程に、コンデンサ2の水が実質的に全部溶解していると同時に、コンデンサ2の水の温度を維持させるために、制御可能な方法で、弁48、および50

から蒸気を送ることを含むのが好ましい。除霜の間、制御された方法で、交互に熱湯をコンデンサに流入し、排水口56から排水してもよい。これは、より多量の水を消費することになるが、コンデンサ2を除霜するには、効果的な方法である。

コンデンサ2を除霜するのに、他の方法を使うことができると考えられている。例えば、蒸気だけをコンデンサ2に、注入することもできる。しかし、蒸気による除霜は不均一で凍結乾燥器の表面に熱い点ができ、次の気体相殺菌暴露が効果的に行われないので、好ましくない。

必要であれば、除霜と、チャンバの表面及び棚への水の噴射とを組み合わせることもできる。そのような水噴射を行う公知のシステムを「クリーン・イン・プレ

イス」、あるいは、C.I.P.システムと呼ぶ。

弁 8 8 と 9 0 は、除霜段階後、あるいは、除霜中開いており、ポンプ 6 6、6 8、7 0、7 2、7 4、7 6、7 8、8 0、8 2、および 8 4 は、チャンバ 6、棚 1 0、コンデンサ 2 およびコンデンサコイル 4 を約 4 0℃から約 6 0℃の間の公称温度、好ましくは、約 5 0℃まで加温するのに十分な時間、制御可能な方法で、作動している。加熱器 2 6 および 2 8 が、殺菌剤供給ラインを約 5 0℃まで加熱する。

それから、弁 3 4、および 3 6 が開かれ、コンデンサ 2 の水が排水口 5 6 へ流れる。チャンバ 6 が、水噴射でその場で洗浄 (cleaned-in-place) されると、あるいは、そうでなければ、

水がチャンバ 6 へ入ってくると、弁 4 0 もまた開かれ、そのような水は排水口 5 6 へ流れる。排水ラインはチャンバ 6 およびコンデンサ 2 の底へ引き込まれており、排水口 5 6 へ重力排水できるように傾斜している。

次に、温かいチャンバ 6 およびコンデンサ 2 を、十分な時間乾燥して、チャンバ 6 およびコンデンサ 2 の残っている実質的すべての湿気を除去する。乾燥中、チャンバ 6 およびコンデンサ 2 は加熱するのが好ましく、温度は、約 4 0℃から約 6 0℃の間が好ましい。

真空ポンプ 1 6 は、凍結乾燥中、高い真空を得るために、従来より使われている上部、側部、後部のポートに加えて、コンデンサ 2 およびチャンバ 6 の底に引き込まれている排水ラインにも接続されている。したがって、使われている真空ポンプは、真空ポンプの性能になんら大きな悪影響を与えずに、水蒸気と少量の液体を汲み上げることが可能でなければならない。システムに組み込まれた弁、すなわち、弁 4 0 および 3 2 が、それぞれ、コンデンサ 2 およびチャンバ 6 の排水ポートを真空と接続しており、それによって、真空システム 1 6 へ、および、真空システム 1 6 を通して、減圧され、代わる代わる上記ラインが真空になることによって排気される。

真空システム 1 6 は 1 つ、あるいは、それ以上からなっているとしてもよく、その少なくともそのうちの 1 つの真空ポンプは、水、および、水蒸気によって悪影響を

受けない。多数のボン

ブを違った真空レベルで作動するように順番に並べてもよい。

図 1 および図 2 において、真空システム 1 6 が作動しており、弁 3 2、5 4、4 6、および 4 4 が開かれている時、続いて、弁 4 0、および 3 6 を開くことにより、乾燥が始まる。濾過された通気ガス（たとえば、空気）および湿気が、排水ラインを通して吸入される。

冷却、殺菌蒸気暴露の前に、完全な乾燥を確実にするために、コンデンサ 2 およびチャンバ 6 の中は大きく減圧されていることが好ましく、それによって、凍結乾燥器内の残りの湿気を実質的にすべて気化させることができる。蒸発乾燥工程の間に、なお残留している水分が、蒸発冷却によって凍ってしまわないように、チャンバとコンデンサの床を加熱する。図 1 および図 2 に示された実施態様では、弁 4 0、3 6、および 5 4 は閉まり、弁 3 8 は開いており、チャンバ 6 およびコンデンサ 2 は約 1 0 トル未満に真空排気されている。凍結乾燥器システムに残留している実質的なすべての水分が蒸発し、真空システム 1 6 に吸い込まれ、完全になくなるまで、減圧を続ける。床が熱せられていない時、あるいは、液体が蒸発冷却のために、凍結し始めるなら、乾燥工程の間、システムに通気ガスを入れることによって、減圧を中断しても構わない。通気ガスは熱エネルギーを担持している。

本発明によれば、冷却、および、暴露工程に進む前に、実質的に湿気がない状態を作り出すことが重要である。チャンバ、あるいは、棚の表面に水分が残っていれば、バリアとな

って、殺菌蒸気が除染すべき表面に効果的に接触する妨げとなることがある。また、水分が、殺菌剤の凝縮を引き起こし、殺菌蒸気の濃度を薄め、効力が減り、長い殺菌時間が必要となることもある。さらに、液体過酸化水素のような、高濃度の凝縮された殺菌剤は、気体の殺菌剤に比べて、凍結乾燥器の構成要素を傷めやすい。

図 1 および図 2 のシステムにおいて、気圧変換器 2 2、および 2 4 は、乾燥工

程の間、モニタされている。実質の乾燥度は、実質的に同一の気圧変換器の示数によって示される。ピラニー真空計、および、MKSバリトロンのような適当な変換器を用いることができる。その2台の真空示数が等しい時、チャンバは乾燥しているといえる。というのは、1台の変換器が水蒸気を感じていて、もう1台がしていないということもあるからである。また、チャンバ6およびコンデンサ2が実質的に乾燥していることを示すために、湿気を感じするための他の周知の方法を使うこともできると考えられている。

乾燥工程後、気圧漏れを調べるために、漏れテストを行うことが好ましい。適当な周知の方法を用いることができる。図1および図2に示されている実施態様において、真空システム16は、弁32、および38を通してコンデンサ2、チャンバ6、およびパイプを、気圧変換器22で測定しながら、約1トル絶対圧力まで真空排気する。弁44、46、および48は、閉まっている弁52、50、54、42までのパイプの真空排気するように位置している。それから、所定の時

間、気圧変換器22がチャンバの気圧をモニタしている間、弁40、36、34、32、48、38は、すべて閉まっていて、30、および52は、閉まっていない。もし、漏れ率（あるいは、気圧上昇）が、許容範囲内の漏れレベルのあらかじめ決められた数値未満であれば、冷却工程まで進む。また、湿気が残っていれば、チャンバの気圧が上がり得る（水分の蒸気圧は、気圧変換器22によって測定される）ので、例にあげた漏れテストもまた、システムが乾燥していることの確証となる。また、空気濾過器58を含む回路における自動の完全性試験を使ってもよく、それによって、除染サイクル前、あるいは後に、それらの完全性をテストするため、濾過器を除去する必要性がなくなる。

図4は、自動の完全性試験を示した模式図である。この試験には、さらに、気圧感知器23、ならびに弁55、および57が必要である。弁57は両方の濾過器58を殺菌水で湿らせるために開かれている。それから、両濾過器間を少し減圧するために、弁57は閉まり、弁55は開く。制限口53は、気圧変換器23で測定しながら、適正な真空を促すために使うこともできる。

弁 5 4、および 4 4 は、空気が濾過器を通して、濾過器 5 8 の間にあるパイプの真空へと流れるように開いている。気圧変換器 2 3 は、弁 5 5、および 5 7 の両方が閉まっている時、このパイプ体積の気圧上昇率をモニタする。減圧によって発生した僅かな気圧差では、濾過器の完全性が損なわれな

いで、所定の値より大きな率で、湿った濾過器 5 8 を通して空気を引き出すには、不十分である。

漏えいテスト後、冷却工程が始まる。弁 9 2、および 9 4 が開いて、ポンプ 6、6 8、7 0、7 2、7 4、7 6、7 8、8 0、8 2、および 8 6 を、制御できる方法で作動させ、チャンバ 6、棚 1 0、およびコンデンサ 2 を約 1 0℃から約 4 0℃の間の実質的に一定した温度、好ましくは、約 3 0℃まで冷却する。加熱器 2 6、および 2 8 は、チャンバ 6、およびコンデンサ 2 と連結した殺菌剤供給ラインを加熱し続け、約 5 0℃にまでする。

次に、暴露工程が始まる。真空ポンプ 1 6 は、弁 3 2 ならびに弁 4 0、3 6、および 3 8 のうち、ひとつかそれ以上の弁を通して、気圧変換器 2 2 で測定しながら、あらかじめ決められた大気圧以下の気圧にまで、チャンバ 6、およびコンデンサ 2 を真空排気する。大気圧以下の気圧というのは、約 5 トル以下が好ましく、さらに好ましいのは、約 1 トル以下である。

弁 3 2 は、閉まっており、過酸化水素気が弁 5 2 を通って発生器 1 2 からシステムへと流入される。弁 4 8 は、蒸気がコンデンサ 2 と連結している弁 4 8 へ達し、温度が上昇するのを防ぐために、閉じられている。

チャンバ 6、棚 1 0、およびコンデンサ 2 は、真空中、所望のレベルの除染、好ましくは殺菌に達するのに十分な時間、殺菌蒸気に、好ましくは過酸化水素気に曝される。棚 1 0 は、

殺菌の間、すべての表面が、過酸化水素蒸気に最適に曝されるように、制御可能な方法で昇降させ得る。さらに、棚を移動させる手段は、チャンバ外部の密閉容器に収納されている。

図 5 は、箱体 9 とピストン棒 7 とからなる水圧シリンダのような外部のメカニ

ズムによって昇降できる棚と、内部表面がチャンバ6と共に、殺菌できるように構成された、外部チャンバ5のある凍結乾燥器の模式図である。そして、シリンダー7が伸びて棚を下げる時、殺菌されたチャンバ6は汚染されない。チャンバ5をチャンバ6とは別に殺菌するために、また別の弁と気圧感知器を、使うこともできる。外部の移動手段の殺菌を、チャンバおよびコンデンサの殺菌とは別に、あるいは、同じ工程で、行うのかを選ぶことができる。

暴露工程の間、チャンバ6およびコンデンサ2の温度、好ましくは、棚10の温度分布も、約10℃から約40℃の間の温度の上下3度以内に維持されるのが好ましい。

また、暴露工程は、チャンバ6およびコンデンサ2に所定の時間、殺菌蒸気を送り、さらに高圧に達するまで、さらにある期間、チャンバ6およびコンデンサ2に濾過された気流を送り、それから、殺菌パルスを繰り返す前に、チャンバ6を再び真空排気するという殺菌パルスからなっているのが好ましい。殺菌パルスは普通、殺菌されるまでに、約2回から32回繰り返される。それぞれの再真空排気の前に流される濾過気流の中にさらに殺菌剤を含めて、所望の除染状態を得ても構わない。

チャンバ6とコンデンサ2とともに行う他、また別に殺菌できるように、別の殺菌回路が、空気濾過器58用に設けられている。この回路に、図4に表されたような、自動の濾過完全性試験を収納するハードウェアを含んでも含まなくてもよい。

個々のパルスの暴露時間、および、殺菌に必要なパルスの総数は、経験的に決定され得る。1992年3月13日出願の特許出願第07/851,415号に使われている真空/貫流組み合わせ方法のような他の周知の方法を用いることもでき、その開示は本願にも援用されている。

図1、および図2のシステムにおいて、所定の量の殺菌剤（あるいは、殺菌剤を含有した空気）が、制御された方法で、チャンバ6、およびコンデンサ2に、弁52、および54のどちらか、あるいは、両方を通して送られる。最初の所定の時間が経過後、再び、空気（あるいは、殺菌剤を含有した空気）が、チャンバ

6、および、コンデンサ2に、制御された方法で、弁52、54のどちらか、あるいは、両方を通して、チャンバ6およびコンデンサ2の気圧が、変換器22で測定していて、所定の値に達するまで、送られる。第2の所定の時間が経過後、チャンバ6、および、コンデンサ2は、再真空排気され、殺菌剤、および、空気の注入工程が繰り返され、除染が完了する。

最初の所定の時間、殺菌蒸気を除染すべき表面に対し圧縮し、デッド・レッグ内、および、他の比較的届きにくい箇所

の殺菌剤を圧縮した後、空気を、すばやく、チャンバ6およびコンデンサ2に入れるのが好ましい。この殺菌を最適にする蒸気圧縮方法は、同一所有人の、本願と同時に出願した特許出願第_____号に開示されており、本願においてもその内容を援用する。

一般的に、暴露工程の後、通気が行われ、殺菌蒸気は実質的に全部、凍結乾燥器から除去され、チャンバの扉が開かれ、凍結乾燥された製品が取り出される。通気は、チャンバ6および、コンデンサ2の殺菌蒸気濃度が、経験的に決められた所定の値に達するまで、チャンバ6、および、コンデンサ2の真空排気を行うことと、（空気、窒素、ヘリウムのような）濾過された通気ガスを、所定の気圧に達するまで、送ることを繰り返し行うことを含むのが好ましい。チャンバ6、コンデンサ2および、棚10を、通気工程の時間を短縮するために、約40℃から60℃の間の温度まで加温しても構わない。

通気の間、温度を上げることによって、残留している過酸化水素気の水蒸気と酸素に分解する速度が増す。熱以外のエネルギーを加えても、残留物の分解速度が増し、通気の時間が短縮される。他のエネルギー源として、赤外線、紫外線、マイクロ波、無線周波数（RF）、および超音波がある。

通気の間、図1および図2のシステムにおいて、弁88、および90は開いていて、ポンプ66、68、70、72、74、76、78、80、82、および84は、チャンバ6、棚10、コンデンサ2、およびコンデンサコイルを約50℃

まで、温めるように作動を制御されている。加熱器 26、および 28 は、殺菌剤供給ラインを約 50℃まで加熱し続ける。真空システム 16 は、チャンバ 6、および、コンデンサ 2 を、弁 32、および、弁 36、40、および 38 のうちのひとつ、あるいは、それ以上を通して、変換器 22 で測定しながら、所定の気圧にまで、真空排気する。それから、弁 32 は閉まり、弁 54 は開き、気圧がさらに高くなるまで、濾過された空気を送る。残留殺菌剤濃度が、例えば、約 1 ppm 未満などの特定の値より低くなるまで、この手順が繰り返される。その結果、チャンバ 6、および、コンデンサ 2 は、チャンバの点検口が開くように大気圧まで、通気され、その後、次の凍結乾燥サイクルのための製品をチャンバに入れる。

本発明は、改変可能であり、他の様々な形態で実施しうるものであるが、好ましい実施態様を詳しく以下で説明する。しかし、本発明は、開示された特定の形態に限られるものではないことを理解していただきたい。それどころか、本発明の精神と範囲内に入る改変、および、別の形態をすべて、網羅することを意図している。

たとえば、説明された実施例において、蒸気殺菌剤源は、チャンバ 6 の外にあるが、蒸気殺菌剤は、チャンバ内に生成させ得るとも、考えられている。

図 3

図 3 のシステムは、コンデンサ 120、冷却コンデンサ 120 の冷凍機コイル 121、点検口 123 および柵 124 を

有するチャンバ 122 を備えている。

主弁 113 が間違っ、水をコンデンサからチャンバへ流してしまった場合のために、この、および、他の実施態様には、過剰流入回収手段を、チャンバに備えることもできる。これによって、チャンバが水であふれたり、チャンバのとびらのシールの位置が移動したり、漏れたりすることがなくなる。

図 3 において、伝熱液は、ポンプ 100、および 101 によって、熱交換機 102（冷却器）、および、103（加熱器）、そして、チャンバジャケット 125、チャンバ柵 124、およびコンデンサジャケット 126 を通って、ふたたび、循環する。弁 104、105、および 115 から 119 までは、液が通る回路

を制御する。この工程の間、必要にしたがって、熱交換器 102 によって、循環している液に熱が加えられ、あるいは、熱交換機 103 によって、熱が循環された液から奪われたりする。

コンデンサコイルは、冷凍システムによって、冷却されるが、加温されない。圧縮器 106、および 107 が、循環している冷凍剤を圧縮し、それによって、冷凍剤は、熱エネルギーが奪われている、コンデンサ 108、および 109 を通過し、最後に、冷凍コイルに入ったように、膨張弁 110、および 111 を通って押し出る。冷凍剤が膨張するにつれて、コンデンサコイルは、冷却する。

膨張タンク 114 は、図 3 で示された加熱／冷却実施態様で

説明された、循環している伝熱液で使われる。図 2 で示された実施態様にも同様に膨張タンクが必要であるが、示されていない。

実施例 1

凍結乾燥器構成要素の調製

コンデンサを、チャンバから離し、水をコンデンサ中に充填させる。蒸気を連続的に入れ、その水を 50℃まで加熱する。その蒸気を、その後、水の温度を 50℃に保つように制御しながら入れる。一方、チャンバ、棚、コンデンサ、および、コンデンサーコイルは、熱交換器を介して、50℃まで熱する。管は、加熱器によって、50℃まで熱せられる。それら、構成要素を十分な時間、完全に、除霜したあと、コンデンサとチャンバは重力により、排水される。

残っていた水はすべて、排水ラインからなくなると、空気が、チャンバ、および、コンデンサ入れられ、排水ラインを通して、排気される。チャンバとコンデンサは、それから、10トル未満に真空排気され、チャンバ、コンデンサ、および、管の中の残り水がすべて蒸発するまで、乾燥を続ける。ピラニー真空計とMSKキャパシタンス真空計が同一の値を示すと、漏れ乾燥段階が完了する。

真空ポンプでコンデンサ、チャンバおよび、管が絶対気圧 1トルまで真空排気される。気圧変換器で所定の期間、チャンバの気圧をモニタし、漏れ率が、所定の値未満であれば、

そのサイクルは継続する。それから、チャンバ、コンデンサ、および、棚は、30℃まで、冷却され、加熱器は、管を50℃まで、加熱し続ける。

凍結乾燥器構成要素の殺菌

真空ポンプで、チャンバとコンデンサ（合計容量は、154立方フィート）を1トル以下の注入以前の気圧にまで、真空排気する。米国特許第5、068、087号に記載された、「高容量多成分液体蒸発器」を使っている過酸化水素発生器によって、12.2グラムの過酸化水素気を（27.2グラムの水蒸気とともに）チャンバとコンデンサに入れ、濃度2.79mg/リットルの過酸化水素気を得る。この濃度は、30℃の蒸気温度と0パーセントの相対湿気（高真空）のための「最適過酸化水素殺菌方法」と題された米国特許第4、956、145号の表2から得られた。

4分間、一時殺菌を中断した後、殺菌され、濾過された空気を、チャンバおよびコンデンサに、気圧が、165トルに達するまで送る。さらに、2分間、中断した後、真空ポンプは、チャンバとコンデンサを真空排気し、上記の一連の殺菌工程が繰り返される。それぞれ一連の工程は、一回の殺菌パルスを含んでいる。殺菌段階は、2から32の殺菌パルスからなっている。

凍結乾燥器構成要素の通気

チャンバ、棚、コンデンサおよび、コンデンサコイルは、熱交換器によって、50℃まで熱せられる。加熱器は、また、管を50℃まで熱するのに用いられる。それから、真空ポンプで、チャンバ、およびコンデンサを所定の気圧である5トルにまで、真空排気する。空気、乾燥空気、窒素、あるいは、ヘリウムのような通気ガスを入れて、気圧を所定の気圧である、650トルにする。通気パルスは、特定の回数、あるいは、残留過酸化水素気濃度が、1ppm未満になるまで、継続する。それから、チャンバとコンデンサは、大気圧にまで通気されて、チャンバの点検口をあけることができる。

本発明は好適な実施態様との関連において説明してきたが、本発明の範囲を述べた特別の実施態様に限るものではなく、それどころか、付随している請求項によって明記されている、本発明の精神と範囲に含まれるような、代替、改変、同

等のものを網羅することを意図している。

実施例 2

凍結乾燥器構成要素の調製

チャンバのすぐ下に位置しているコンデンサは、50℃の水で連続的に充填している。コンデンサ内の越流水チューブは、チャンバに水を充填させないで、連続的に余分の水を排水する。この充填はコンデンサ内の温度が、48℃になるまで続けられる。

チャンバの棚は、循環している伝熱液によって、48℃にまで制御しながら、加熱され、チャンバの床と壁は、コンデ

ンサが除霜している間、電気ブランケットヒーターで48℃まで制御しながら、加熱される。

コンデンサの底にある排水主弁は、水が重力によって排水するように開かれている。殺菌され、濾過され、圧縮された空気が、チャンバの中に1プサイグ（最大）圧力で入れられ、排水ラインに残っている水を押しやる。

コンデンサの上部にある真空ラインへのひとつを除くすべての弁は閉められる。真空ポンプがチャンバを4トルに真空排気し、乾燥パルスが始まる。それから、チャンバの気圧が、600トルに達するまで、殺菌され、濾過された空気が入れられ、乾燥パルスが完了する。それら、乾燥パルスは、12回繰り返され、完全にチャンバとコンデンサは乾燥する。

チャンバとコンデンサは、1トルまで真空排気され、すべての弁を閉める。30秒遅れて、チャンバ内の絶対気圧を10分間モニタする。チャンバ内の気圧が200ミクロンより上がらなければ、サイクルを継続する。チャンバの棚を、漏れ試験の間、40℃まで制御しながら、冷却する。チャンバの床、壁、および、コンデンサもまた、この時まで、約40℃まで冷却されており、その温度に保たれるよう制御されている。

凍結乾燥器構成要素の殺菌

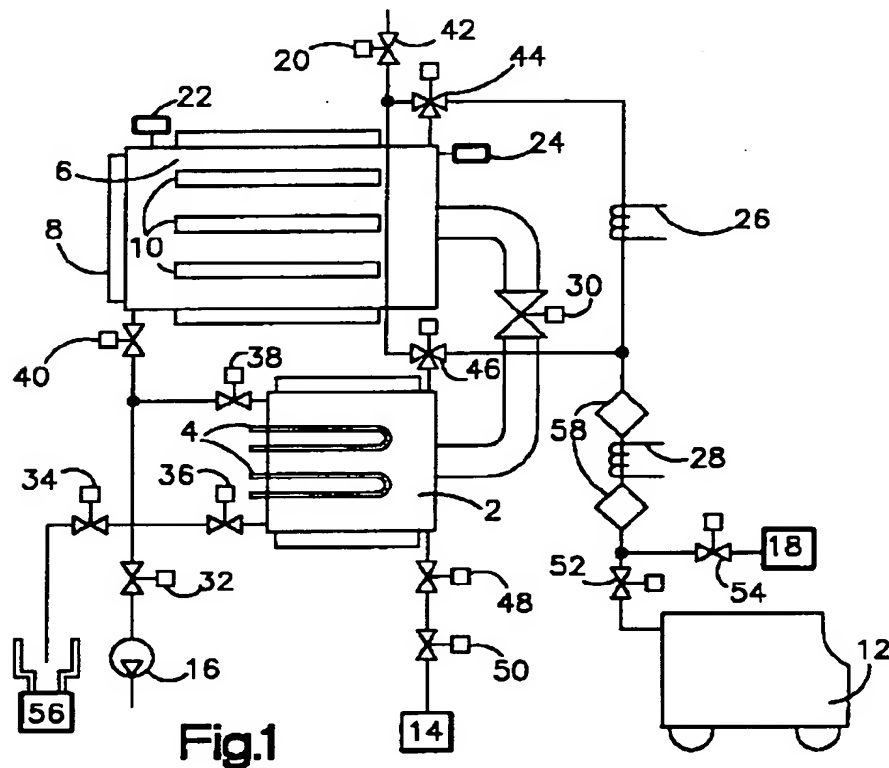
真空ポンプがチャンバとコンデンサ（合計容量5.2立方フィート）を1トル以下の注入以前の気圧にまで真空排気する。米国特許第4,642,165号に

記載された「多成分液体

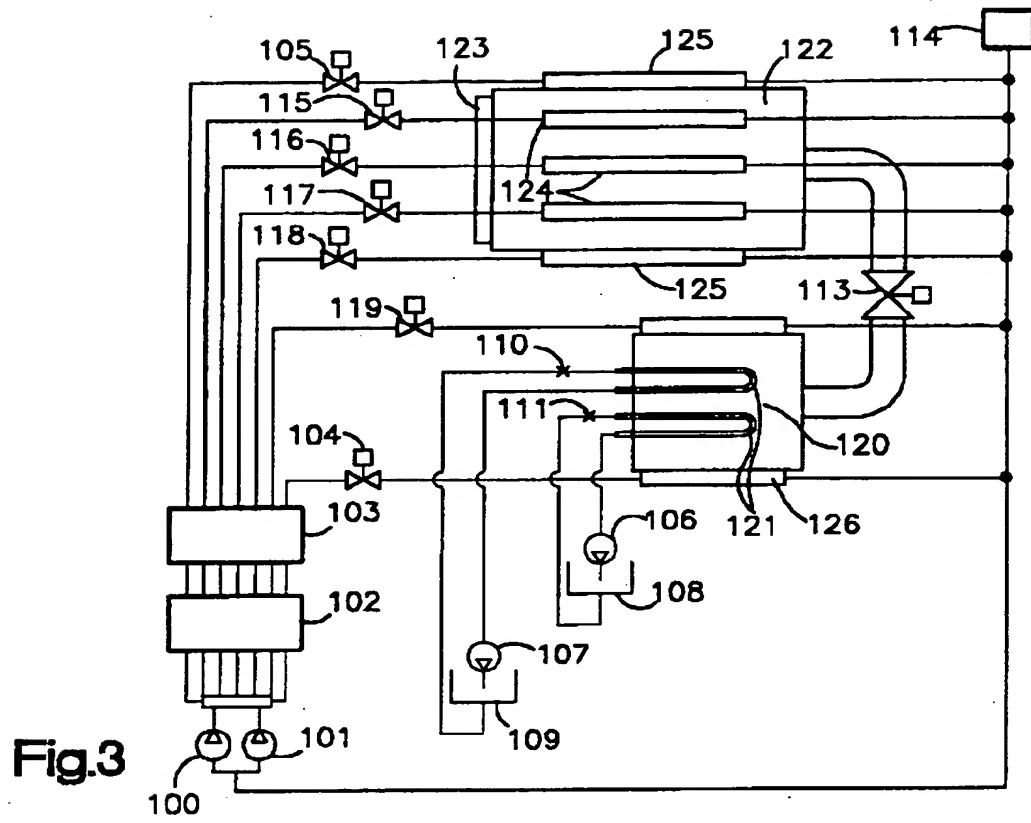
を気化させる方法」を用いた過酸化水素発生器で、0.75グラムの過酸化水素を（1.67グラムの水蒸気とともに）チャンバとコンデンサに入れ、濃度5.03 gm/リットルの過酸化水素気を得る。この濃度は、40℃の蒸気温度で、0パーセントの相対湿度（高真空）のための「最適な過酸化水素殺菌方法」と題された米国特許第4,956,145号の表2から得られた。

3分間、殺菌を中断した後、殺菌され、濾過された空気が気圧が150トルに達するまで、チャンバおよびコンデンサに入れられる。さらに、1分半、中断した後、真空ポンプで、チャンバとコンデンサを真空排気し、上記の一連の殺菌工程が繰り返される。それぞれの一連の工程に一回の殺菌パルスを含む。殺菌段階は、2から32の殺菌パルスからなる。

【図1】



【 図 3 】



【 図 2 】

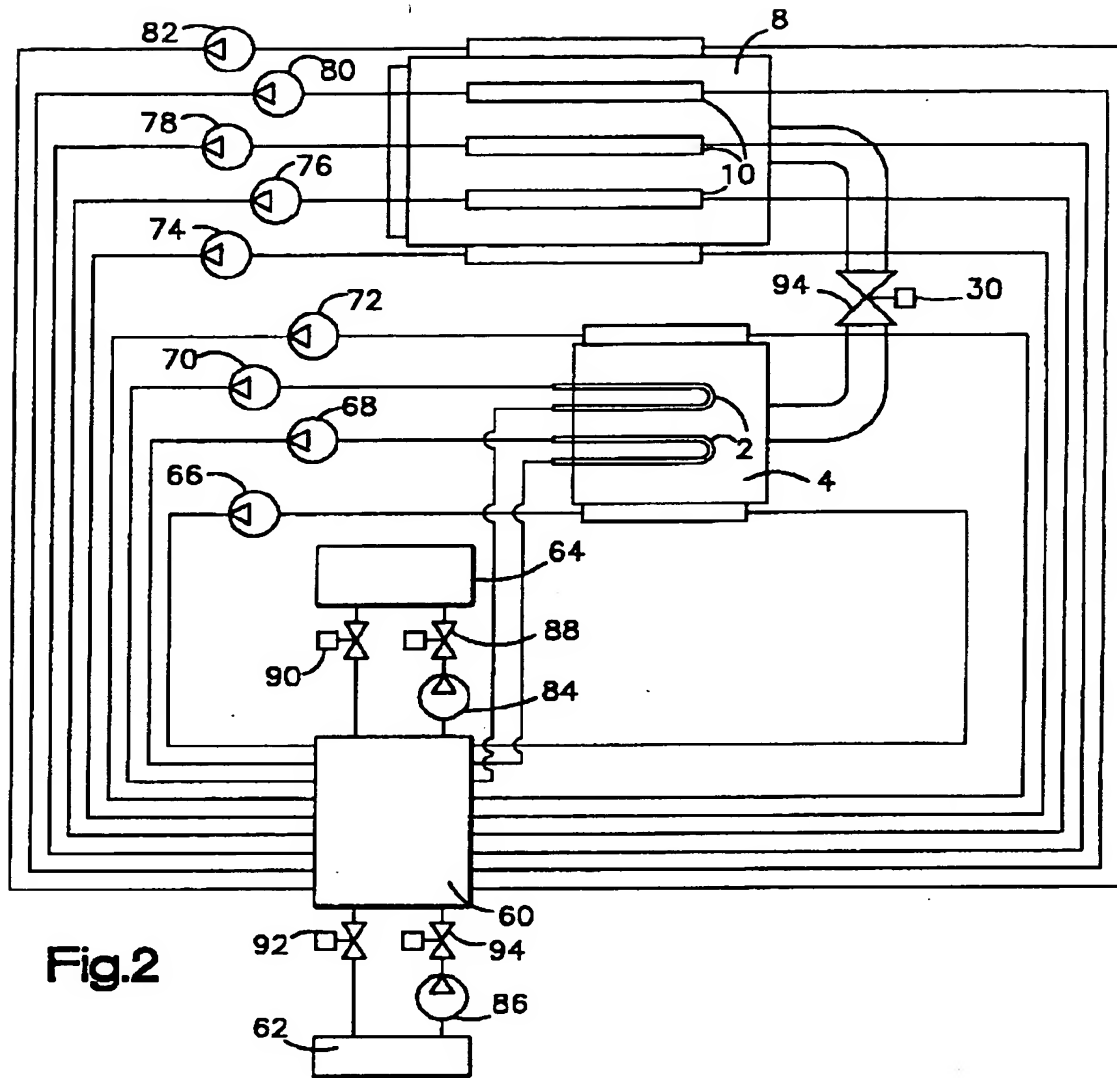


Fig.2

【 図 4 】

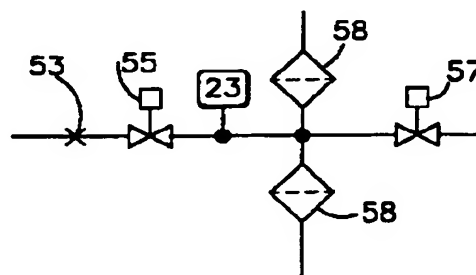


Fig.4

【 図 5 】

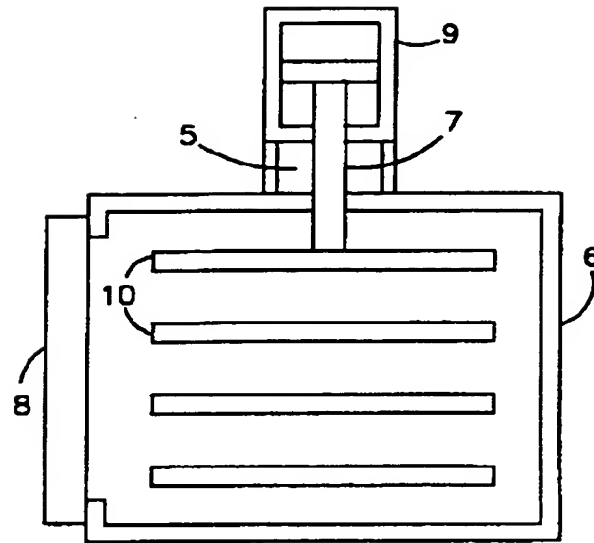


Fig.5

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT.

Internal Application No
PCT/US 93/10982

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 A61L2/20 A61L2/24

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO,A,91 07193 (AMERICAN STERILIZER CO.) 30 May 1991 see claims	1-33
P,Y	WO,A,93 17726 (AMERICAN STERILIZER CO.) 16 September 1993 cited in the application see page 18, line 18 - line 22; claims	1-33
A	WO,A,89 10762 (AMERICAN STERILIZER CO.) 16 November 1989 see claims; figure 1	1
A	WO,A,92 15337 (FONDATION NATIONALE DE TRANSFUSION SANGUINE.) 17 September 1992 see examples	1

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 March 1994

Date of mailing of the international search report

25.03.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

ESPINOSA, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 93/10982

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9107193	30-05-91	EP-A- 0453549 JP-T- 4503026	30-10-91 04-06-92
WO-A-9317726	16-09-93	EP-A- 0583465	23-02-94
WO-A-8910762	16-11-89	US-A- 4952370 CA-A- 1318479 DE-D- 68908857 DE-T- 68908857 EP-A,B 0373201 JP-T- 3500017	28-08-90 01-06-93 07-10-93 20-01-94 20-06-90 10-01-91
WO-A-9215337	17-09-92	FR-A- 2673540 EP-A- 0574505	11-09-92 22-12-93

フロントページの続き

- (72)発明者 コッカーハム, ジュニア, コロンバス シー.
アメリカ合衆国 ノース カロライナ
27502, アベックス, インディアン トレ
イル 1202
- (72)発明者 ディクソン, マシュー エス.
アメリカ合衆国 ノース カロライナ
27610, ローリー, アpartment イー,
ロッセル コート 317
- (72)発明者 ジョンソン, ジョン ダブリュー.
アメリカ合衆国 ミシガン 49097, ヴィ
クスバーグ, サウス 23アールディー ス
トリート 11843
- (72)発明者 ミエルニク, タデウス ジェイ.
アメリカ合衆国 ノース カロライナ
27502, アベックス, ウェル ストーン
サークル 908
- (72)発明者 ステイナー, マンフレート エム.
ドイツ連邦共和国 デー—5030 ヒュルス
1, カルショイレナー シュトラーセ
92